

Das Goodpasture-Syndrom

(Mitteilung eines Falles)

von

Miklós Faragó

aus Miskolc/Ungarn

1973

Aus der MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
(Direktor Prof. Dr. med. Bachmann)

DAS GOODPASTURE-SYNDROM
(Mitteilung eines Falles)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Miklós F a r a g ó
aus Miskolc
im Dezember 1973

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. L. Demling,

Referent: Prof. Dr. C. Korth



Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1973

Inhaltsübersicht

I. Einleitung

II. Fallbeschreibung

III. Literaturübersicht

1. Alters- und Geschlechtsdisposition

2. Klinische Symptomatik und Verlauf

3. Therapie

4. Pathologisch - anatomischer Befund

5. Pathogenese und Ätiologie

6. Differentialdiagnose

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

DAS GOODPASTURE - SYNDROM

(Mitteilung eines Falles)

I. Einleitung

Im Jahre 1919 beschrieb G o o d p a s t u r e (48) erstmals ein Krankheitssyndrom bei einem 18-jährigen Mann. Dieser war während der Influenzaepidemie 1918/19 erkrankt, zeigte zu Beginn Haemoptysen, bilaterale Lungeninfiltrate, dann eine Anaemie und Albuminurie. Nach 6 Wochen verstarb der Patient. Die Autopsie ergab intraalveoläre Haemorrhagien und eine proliferative Glomerulonephritis.

Bis 1948 erschienen über dieses Krankheitsbild keine weiteren Publikationen. 1964 veröffentlichte S a r r e (118) anhand einer eigenen Beobachtung eine Arbeit über Glomerulonephritis mit Lungenbluten. Es ist die erste im deutschen Schrifttum erschienene Arbeit über dieses Krankheitssyndrom, gleichzeitig eine Zusammenstellung von 41 bis dahin in der anglo-amerikanischen Literatur publizierten Fällen.

1958 hatten S t a n t o n und T a n g e (131) für die Symptome rezidivierende Lungenblutung, Lungen-

haemosiderose und Glomerulonephritis den Begriff
"GOODPASTURE - SYNDROM" geprägt.

Bis 1970 wurden in der Weltliteratur ca. 170 Fälle
beschrieben. Die Mitteilungen erschienen unter den
verschiedensten Bezeichnungen:

Lungenblutung mit Glomerulonephritis (29, 36, 46,
56, 121, 127, 131), haemorrhagische und interstitielle
Pneumonie mit Nephritis (70, 98), Lungenblutung mit
ausgedehnter glomerulärer Nierenerkrankung (26, 56),
persistierende Haemoptysen mit Glomerulonephritis
(142), Lungenpurpura mit Nephritis (115), idio-
pathische Lungenhaemosiderose mit Glomerulonephritis
(83), glomeruläre Nierenerkrankung mit haemorrha-
gischer Pneumopathie (32), immunoallergische Lungen-
blutung (133), Goodpasture - Syndrom (26, 41, 56, 83,
115).

Aufgrund einer eigenen Beobachtung und der Kasuistik
der in der Weltliteratur beschriebenen Fälle soll
nochmals Stellung in Bezug auf Beginn, Verlauf,
Symptomatik, Altersverteilung, Prognose und Ätiologie
des GOODPASTURE - SYNDROMS genommen werden.

II. Fallbeschreibung

Patient Erich G., geb. am 27. 11. 1936, gest. am
23. 11. 1964.

Vorgeschichte:

Als Kind an Scharlach erkrankt, 1952 Appendektomie,
1953 Nagelung einer Tibiafraktur links. Im Juni 1964
habe er sich eine starke Erkältung zugezogen, nach-
dem er bei Gartenarbeiten völlig durchnäßt worden war.
Einige Tage später habe er sich unwohl gefühlt. Es
trat Schüttelfrost und Temperaturerhöhung auf 38,5 °C
ein. Zu diesem Zeitpunkt habe er auch Husten und blutigen
Auswurf ("hellrote Klumpen") gehabt. Der gerufene Haus-
arzt veranlaßte sofort eine Überweisung zum Lungenfach-
arzt.

15. 6. 1964: Röntgen - Thorax (ambulant).

Befund: Kein Hinweis für Infiltrationen.

Sputum: Mikroskopisch und kulturell auf

Tbc negativ.

BKS 7/22, Urinstatus o.B.

Auf Behandlung mit Omnamycin durch den Hausarzt
wurde der Patient fieberfrei. Der Allgemeinzustand
besserte sich. Ende Juli 1964 trat erneut Fieber
auf (37,7 - 38,5 °C), deshalb 14-tägige Behandlung
in einer Privatklinik. Außer Fieber und starker Mü-
digkeit keine wesentlichen subjektiven Beschwerden.

Der Blutdruck wurde ein einziges Mal (25. 7.) mit 180/110 mm Hg erhöht gemessen, sonst immer nur Werte um 140/80 mm Hg. Rotes und weißes Blutbild, Elektrophorese, Urinstatus o. F. Rest-N 43,2 mg%, BKS anfangs 24/50, dann Rückgang auf 10/20, EKG und Röntgen-Thorax unauffällig. Auf Penicillininjektionen Rückgang der Temperatur, nach 14 Tagen Klinikentlassung. Danach war der Patient symptomfrei.

Anfangs September erkrankte er erneut mit hohem Fieber (39 - 40 °C) und hatte Schüttelfrost. Der Hausarzt stellte über beiden Lungen Dämpfung und Bronchialatmen fest. Wiederum wurde Bluthusten beobachtet. Unter der Diagnose Pneumonie erfolgte die Behandlung durch den Hausarzt mit Omnicillin- und Omnamycin-Injektionen. Außerdem stellte man erstmals eine starke Albuminurie sowie zahlreiche Erythrocyten, Leukocyten und hyaline Zylinder im Harnsediment fest. Der Blutdruck wurde mit 140/70 mm Hg gemessen. Am 29. 9. erfolgte eine ambulante Kontrolluntersuchung in der Universitätspoliklinik Erlangen. Urinbefund weiterhin pathologisch: starke Albuminurie, zahlreiche Erythrocyten, Leucozyten und hyaline Zylinder. Rest-N 18 mg%, Blutdruck 110/80 mm Hg. 19.10. 1964: Erneute stationäre Aufnahme wegen Temperaturen bis 39 °C, Albuminurie, Haematurie und leichter Anaemie im Waldkrankenhaus Erlangen.

Klinischer Untersuchungsbefund:

27-jähriger Mann in mäßigem AZ und EZ (178 cm, 78 kg),
Haut und Schleimhäute anämisch, keine Oedeme.

Kopf: frei beweglich, NAF frei, Isocorie.

Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz
prompt und ergiebig. Fundus o.B.

Nase und Ohren unauffällig.

Zunge weiß belegt, Rachenring reizlos.

Tonsillen nicht vergrößert.

Hals: keine Struma, keine Lymphknoten.

Thorax: symmetrisch gebaut, seitengleich beatmet.

Über den Lungen sonorer Klopfeschall, Vesikulärratmen, vereinzelt fein- bis mittelblasige nichtklingende Rasselgeräusche.

Herztöne rein, keine pathologischen Geräusche.

Blutdruck 145/90 mm Hg, Puls 88/min.

Abdomen: Bauchdecken weich, keine pathologische

Resistenz. Leber und Milz nicht tastbar,

Bruchpforten geschlossen. Nierenlager bds.

Klopf- und druckempfindlich.

Extremitäten: aktiv und passiv frei beweglich.

Neurologischer Status: o.B.

Weitere Untersuchungsbefunde:

PKS 121/123, Hb 9,3 g%, Erythrocyten 3,4 Mill.,

Leucocyten 9 900.

Differentialblutbild: Segmentkernige 76, Lymphozyten 20, Monozyten 4.

Urinstatus: Zucker negativ, Eiweiß +++, im Sediment massenhaft Erythrozyten, Leucozyten, hyaline und granulierte Zylinder.

Urinkultur: Wachstum von Staphylokokkus albus.

Tbc-Kultur negativ.

Bilirubin 0,27 mg%, Elektrophorese: Gesamteiweiß 5,27 g%, Albumine 37,5 rel.%, Globuline: α_1 9, α_2 17, β 15,5, γ 21 rel.%.
Elektrolyte lagen im Normbereich. Rest-N anfangs 35,5 mg%, später 120 mg%, zunehmende Oligurie.

Harnsäure 11,28 mg%.

Blutkultur: Steril. ASL-Titer 300 bis 400 ASE.

War: negativ.

Rachenabstrich: mycelbildende Hefen der Candida-

Gruppe, spärlich betahaemolytische
Streptokokken der serologischen
Gruppe A.

Sputum: mikroskopisch und kulturell auf Tbc negativ.

Sternalpunktion: zellreicher Ausstrich, Überwiegende
Granulopoese mit vermehrten Promyelo-
zyten, zahlreiche, unreife Megakaryo-
zyten, diffuse Vermehrung von teils
doppelkernigen Plasmazellen.

Beurteilung: reaktive Knochenmarksveränderung wie
bei entzündlichem Prozeß.

EKG: Sinustachycardie, Linkstyp, diffuse, vorwiegend linkspraecordiale Repolarisationsstörungen.

20.10.1964: Röntgen - Thorax

Befund: Hili betont, vermehrte Lungenzeichnung bds. Keine frischen Infiltrationen, kein Anhalt für spezifischen Prozeß. Herz mittelständig, nicht vergrößert.

20.10.1964: Nierenleeraufnahme

Befund: normalgroße Nierenschatten.

16.11.1964: Röntgen - Thorax

Befund: bilaterale, weichflockige Strukturverdichtungen. Zeichen eines interstitiellen Lungenödems (Uraemielunge).

Während des stationären Aufenthaltes waren die Leitsymptome: Fieber (37,5 bis 39°C), Albuminurie, Haematurie und Anaemie, keine Blutdruckerhöhung.

Trotz natrium- und eiweißarmer Kost kam es zu einer zunehmenden Oligurie bis Anurie. Das spezifische Gewicht des Urins lag zwischen 1018 und 1013. Entsprechend stieg der Rest-N kontinuierlich von Normalwerten bis 222,6 mg an. Die Therapie erfolgte anfangs unter dem Verdacht einer Merdnephritis oder einer diffusen Glomerulonephritis mit Penicillin-G-Infusionen, später bei Harnstoffanstieg mit Binotal.

Bei Einsetzen der Anurie wurde der Patient zur Durchführung der Haemodialyse in die Medizinische Universitätsklinik verlegt. Es wurden drei Haemodialysen durchgeführt, eine Diurese setzte nicht ein. Praefixal betrug der Hb-Wert 53%, Kreatinin im Serum 30,7 mg/dl, BKS 136/144, Blutdruck 190/95 mmHg.

Medikamentös erhielt der Patient außerdem Strophanthin, Euphyllin, Vitamine, Psyquil, Morphinum, Paraxin und Bluttransfusionen.

In den letzten Tagen wurde Herr G. zunehmend somnolenter und verstarb schließlich am 23.11.1964 im Koma uraemicum unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

Da die Sektion von den Angehörigen verweigert wurde, nahm man postmortal eine Nierenpunktion vor. Der Befund lautete: Verquellung der Glomerulaschlingen mit der Bowman'schen Kapsel. Epithelien von der Basalmembran abgelöst, liegen in der Richtung, die Wand der Arteriolen ist hyalin verdichtet, das Interstitium des Markes verbreitert. Es zeigt deutliche Fibrose, die Markkanälchen sind häufig mit hyalinen Zylindern ausgefüllt.

Beurteilung: Intrekapilläre Glomerulonephritis mit ausgeprägter vaskulärer Komponente.

Krankheitsbeginn, Symptome, Verlauf, laborchemische und pathologisch-anatomische Befunde entsprechen dem als GOODPASTURE-SYNDROM in der Literatur beobachteten Krankheitsbild.

III. Literaturübersicht

- Bisheriger Stand des Wissens über das Krankheitsbild -

Wie schon ausgeführt, wird die Kombination Glomerulonephritis und Lungenhaemosiderose mit Haemoptoe in der angelsächsischen Literatur meist als GOODPASTURE-SYNDROM (GPS) bezeichnet.

De noit und Mitarbeiter (7) berichteten 1964 über 43 Fälle der Literatur sowie über 9 eigene Beobachtungen. Seither erschienen zahlreiche Publikationen, in denen insgesamt weitere 112 Fälle beschrieben wurden.

Anhand der Fallbeschreibungen in der Literatur möchte ich eine Charakteristik des GPS in Bezug auf Altersdisposition, Geschlechtsverteilung, Symptomatik, Krankheitsverlauf und pathologisch-anatomische Befunde aufstellen.

1. Alters- und Geschlechtsdisposition

Meine Zusammenstellung von 112 Fällen und die von Benoit mitgeteilten 52 Fälle zeigen eine Verteilung der Erkrankung zwischen 9 und 78 Jahren. Die maximale Morbidität liegt im jugendlichen Erwachsenenalter zwischen 16 und 30 Jahren. Die Abb. 1 veranschaulicht dieses deutlich.

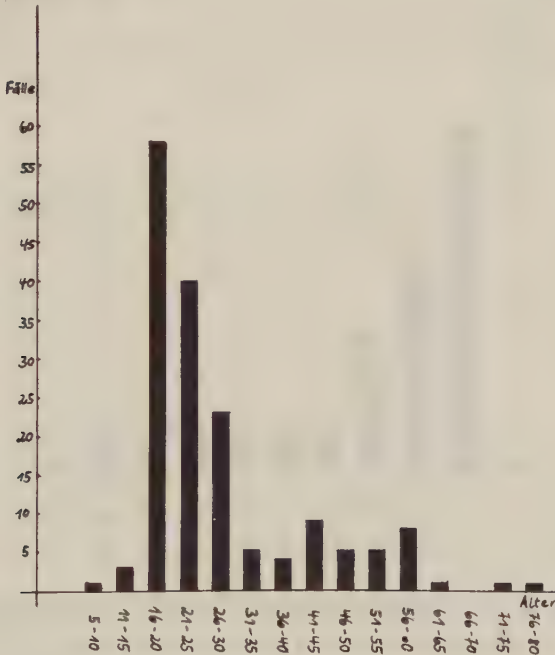


Abb. 1 : Altersverteilung beim GPS in 164 Fällen

Differenziert man noch zwischen Erkrankungen des männlichen und des weiblichen Geschlechtes, so kommt man bei 112 Fällen auf 85 männliche und 27 weibliche Patienten. Dies entspricht einer Verteilung von 3,15 : 1. Der Altersgipfel der Erkrankung ist bei beiden Geschlechtern gleich, Er liegt zwischen 16 und 30 Jahren mit 72% der Fälle beim männlichen und mit 70% beim weiblichen Geschlecht.

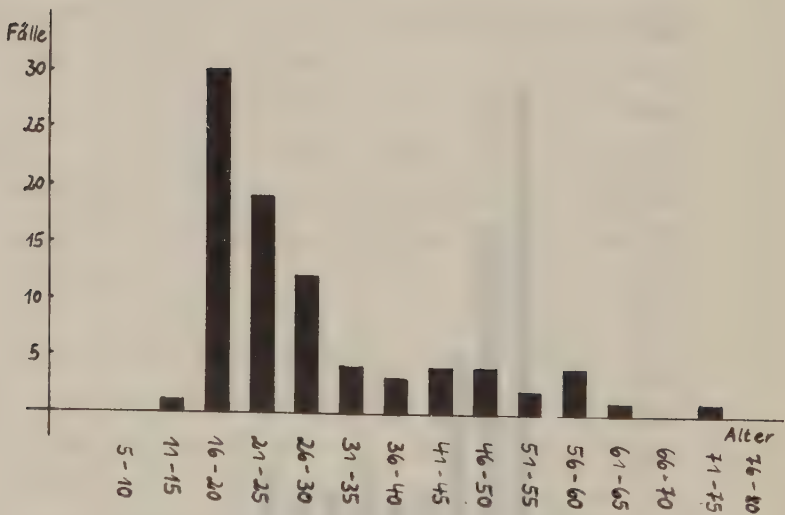


Abb. 2 : Altersverteilung beim männlichen Geschlecht

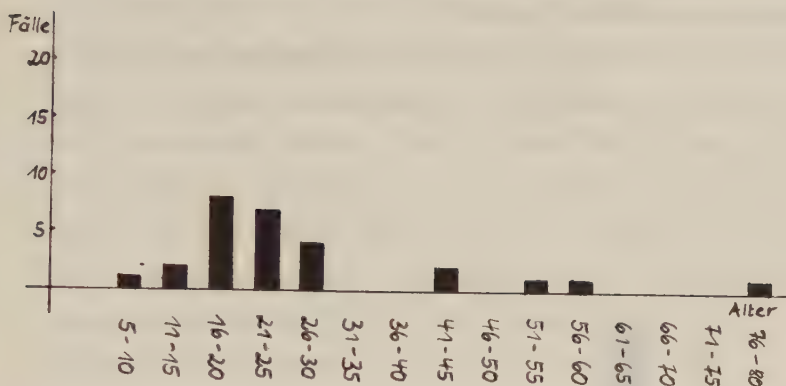


Abb. 3 : Altersverteilung beim weiblichen Geschlecht

2. Klinische Symptomatik und Verlauf

Beim GPS handelt es sich um eine Erkrankung mit meist pulmonalem Beginn. Als 1. Symptom wird am häufigsten Bluthusten angegeben. Es findet sich eine Schwankungsbreite zwischen blutig tingiertem Sputum und massiver Haemoptoe (62,5%).

Initial können aber auch Husten, Fieber, Dyspnoe und allgemeines Schwächegefühl auftreten (16%).

Bei 12,5% der beschriebenen Fälle begann die Erkrankung mit einem katarrhalischem Infekt, bei 5,5% wurde zuerst eine Haematurie beobachtet.

Bei 3% der Fälle waren Arthralgien, Myalgien und Erbrechen zu verzeichnen.

Die Abb. 4 veranschaulicht die Häufigkeit der initialen Symptome bei 112 gesicherten Fällen von GPS.

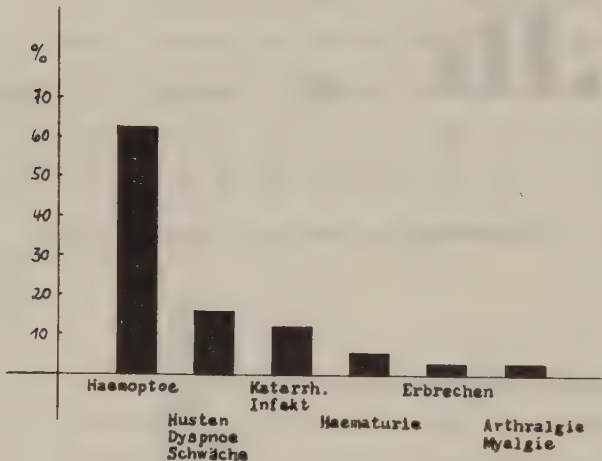


Abb. 4 : Häufigkeit der initialen Symptome

Der weitere Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch immer wiederkehrende Haemoptysen. Im Röntgenbild sieht man meist doppelseitige diffuse Infiltrate, die sich im Verlauf in Bezug auf die Lokalisation ändern oder sich vollständig zurückbilden können. Es werden auch pleurale Beteiligungen und Brustschmerzen beschrieben.

Auf Grund der pulmonalen Symptome wird die Krankheit häufig als Pneumonie verkannt. Weiteres auffälliges Symptom ist die Blässe der Haut als Folge einer schweren Anaemie. Es handelt sich um eine hypochrome Anaemie, bedingt durch den intra-alveolären Blutverlust. Im späteren Verlauf spielt auch die Erythrozyturie und Urämie eine Rolle (Hb bis 5 g%). Die Leucocytenzahl schwankt erheblich, massive Leucocytosen werden auf Superinfektion zurückgeführt. Gelegentlich wurde eine Erhöhung der Eosinophilen beobachtet. Sternalpunktate ergeben nur eine gesteigerte Erythropoese bei normaler Granulopoese.

Die BKS-Werte schwanken zwischen Normalwerten und maximaler Beschleunigung. Bluthochdruck und cardiale Insuffizienz fehlen zu Beginn der Erkrankung fast immer. Ebenso bleibt die renale Symptomatik oft aus. Nach Ablauf von Wochen bis Monaten stellen sich in der Regel Haematurie, Proteinurie, Leucozyturie und Zylindrurie ein. Es kann zur Ausbildung von Oedemen kommen. Im weiteren Verlauf tritt eine zunehmende Azotaemie auf.

Weiter erwähnenswert sind die Augenfundusveränderungen in Form von frischen und alten Blutungen, Exsudat-

herden und Papillenoedemen (8,26,116) sowie Hautveränderungen mit petechialen Blutungen (18, 45, 83). Eine Zusammenstellung der wichtigsten Symptome nach Häufigkeit bei 112 Fällen zeigt die Tabelle 5a u. 5b.

Tabelle 5a. Häufigkeit der Symptome beim GPS

Haemoptysen	95,5%
Haemoptysen als 1. Symptom	62%
Lungeninfiltrate	98,8%
Blässe	89,3%
Dyspnoe	73,2%
Husten	64,3%
Pulmonale Nebengeräusche	46,4%
Müdigkeit, Schwäche	46,4%
Fieber, Schwitzen	45,3%
Oedeme	42,9%
Entzündung im oberen Respirations- trakt	27,7%
Arterieller Hochdruck	19,6%
Übelkeit, Erbrechen	17,9%
Brustschmerzen	17,9%
Gewichtsverlust	12,5%
Augenfundusveränderungen	14,3%
Hautveränderungen	3,4 %
Splenomegalie	2,7 %

Tabelle 5b. Häufigkeit der spezifischen Laborbefunde

Proteinurie	99,0%
Haematurie	89,6%
Anaemie	89,3%
Azotaemie	88,4%
Zylindrurie	63,2%

Das GPS ist eine Erkrankung mit fast ausschließlich letalem Ausgang bei individuell verschiedener Krankheitsdauer. Der Verlauf ist relativ kurz. Nur bei 9,3% der Fälle betrug er mehr als ein Jahr. 43% der Erkrankten waren bereits innerhalb der ersten drei Monate, 73% nach Ablauf von 6 Monaten verstorben. Die mittlere Krankheitsdauer beträgt nach den hier berücksichtigten Fällen 6,9 Monate. 1966 wurde von F r e e m a n (42) eine durchschnittliche Krankheitsdauer von ca. 15 Wochen angegeben. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichungen lebten noch 20 Patienten. W a l k n e r und R u s b y (142, 115) gaben die längste Beobachtungsdauer mit 6 Jahren an. Bemerkenswert ist, daß in allen Überlebensfällen zum Zeitpunkt der Berichterstattung nur ein pathologischer Urinbefund bestand. Der Röntgenbefund der Lungen war unauffällig. Wegen der meist kurzen Beobachtungsdauer durch die Autoren kann man keine

Aussagen in Bezug auf die weitere Lebenserwartung machen.

Bei 92% der veröffentlichten Fälle wurde die Todesursache genau angegeben. Die Tabelle 6 veranschaulicht die Todesursachen nach ihrer Häufigkeit.

Tabelle 6. Häufigkeit der Todesursachen bei 92 Fällen

Todesursache	Patientenzahl	%
Uraemie	48	52,0
Lungenblutung	20	21,8
Kreislaufversagen	12	13,1
Respiratorische Insuffizienz	9	9,8
Lungeninfarkt	2	2,2
Septikaemie	1	1,1

3. Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf symptomatische Maßnahmen: Sauerstoff, Herzglycoside, Antitussiva, Haemostyptika, Bluttransfusionen, Eisensubstitutionen, Peritoneal- und Haemodialysen. Die Anwendung von Antibiotika zeigte keinen Einfluß auf Krankheitsverlauf und Dauer. Der Versuch der kausalen Therapie mit Corticoiden wird unterschiedlich beurteilt. B e n o i t (7) beobachtete eine

längere Überlebenszeit bei frühzeitigem Therapiebeginn. S t e i n e r (133) verzeichnete einen günstigen Effekt in Kombination mit Splenektomie.

Seit der Veröffentlichung von S c h w a r t z und D a m a s h e k (123) über die Wirkung von Zytostatika bei Autoimmunerkrankungen wurde von mehreren Autoren eine immunsuppressive Therapie mit 6-Mercaptopurin (Purinethol) und Azathioprin (Imurek) angewandt (7, 121, 133).

Insbesondere S t e i n e r (133) berichtet von guten Therapieergebnissen. S t e i g e r (132) und H o l m a n (58) sahen dagegen keinen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Als extreme Behandlungsmaßnahme wurde von S h i r e s (124) bei zwei Patienten die bilaterale Nephrektomie mit anschließender Langzeitdialyse durchgeführt. C l e v e l a n d (25) berichtet von einem Patienten, der 16 Monate nach beidseitiger Nierentransplantation noch am Leben war.

4. Pathologisch-anatomische Befunde

4.1. Nierentbefund

Subakute bis chronische intrakapilläre Glomerulonephritis.

(K e m m i t z und L a c h l e i n (64) beschreiben eine subakute extrakapilläre Glomerulonephritis mit Begleitnephrose.)

Sie ist charakterisiert durch entzündliche Proliferationen von Endothel, Mesangium und Deckepithel mit Verdichtung und Verdickung der Glomerulaschlingen durch An- und Einlagerung von Eiweißmassen an die Basalmembran. Elektronenmikroskopisch konnten diese Befunde bestätigt werden. Die Tubuli zeigen hyalin-tropfige Veränderungen mit Speicherung doppeltbrechender Substanzen, im Lumen befinden sich hyaline und granulierte Zylinder (112).

Die Basalmembran der Bowman-schen Kapsel ist teilweise aufgesplittert und zeigt knotige bis knollige Auftreibungen und Auflagerungen von fibrinoiden Massen. Bis heute ist nicht geklärt, ob diese Substanzen aus dem Blut stammen oder unter Umständen von den Deck- und Endothelzellen gebildet werden. Möglicherweise könnte es sich um Produkte von Antigen-Antikörper-Reaktionen handeln. In diese Richtung würden in erster Linie die durch fluoreszenzoptische Untersuchungen gewonnenen Befunde deuten (36).

B. Lungenbefund

In der Regel massive Haemorrhagien und ausgeprägte Haemosiderose. Die Alveolen enthalten Oedem und Fibrin unterschiedlichen Alters, teils Rundzellen, teils polymorphkernige Leukozyten, Erythrozyten und in großer Zahl Siderophagen. Herdförmig treten intraalveolär hyaline Membranen auf. Die Alveolar-

septen zeigen rundzellige interstitielle Infiltrationen und fibröse Verdichtungen.

Aufquellung der Kapillar- und einzelner Arteriolenwänden. Umschriebene Verdickung und Aufsplitterung sowie Fragmentierung der elastischen Fasern des Lungengerüstes, gefolgt von einer Rarefizierung des Fasergerüstes (56,71,77,125,147).

Elektronenmikroskopisch nach R o s c h l a u (114) Verquellung, Verbreiterung und Aufsplitterung der zwischen Alveolarepithel und Endothel gelegenen Basalmembran. Verbreiterung der Basalmembran auf 1,3 μ bis 1,8 μ (normal 0,1 bis 0,2 μ).

Elastische Fasern des Interstitiums teils verdickt und aufgesplittert, teils fragmentiert und kaum mehr dargestellt. Auch in den Gefäßen herdförmige Elastikadefekte. Bei längerem Krankheitsverlauf (etwa nach einem Jahr) Ca- und Fe-Inkrustation in den elastischen Fasern (71,125,147).

5. Pathogenese und Ätiologie

C o o p e r s t u n e (16) nahm 1910 bei seiner Beschreibung als Ursache der bei der Influenzaerkrankung aufgetretenen persistierenden Haemoptoe und Hämaturie eine nicht bakteriell ausgelöste Entzündung an. Heute ist man in Bezug auf die Pathogenese weitgehend einheitlicher Auffassung.

Es handelt sich bei den Lungen- und Nierenveränderungen um ein entzündliches Phänomen, um eine Kapillaritis mit erhöhter Kapillarpermeabilität, charakterisiert durch Plasma- und Erythrozytendapedese. Als Ursache wird eine Autoaggression angenommen. Schon 1967 erfolgte von Steiner (132) eine zusammenfassende Mitteilung darüber:

"1940 hatten experimentelle Studien über die immunohistologische Glomerulonephritis gezeigt, daß bei der Ratte eine identische Glomerulonephritis durch Antilungen- und Antinierenserum erzeugt werden kann (22). Man bildete die Hypothese einer Antigenähnlichkeit für Lunge und Niere, gekoppelt an das kapilläre Gefäßbett und einer Immunstörung für die renale und pulmonale Pathologie des GPS (39,90). Schließlich trat der immunologische Aspekt der auch zeitlich meist sekundären Nierenerkrankheit in den Vordergrund: dem erkrankten Lungengewebe, wahrscheinlich alteriert durch exogene Toxine oder Erreger, wurde nur noch der auslösende Antigencharakter zugeschrieben, indem diese Stoffe, in der Basalmembran der Glomerulakapillaren lokalisiert, zur Bildung von Antikörpern und zu einer anaphylaktoiden Antwort führen (102, 139).

Benoit (7) beschrieb in einem Fünftel seiner Fälle einen primären unspezifischen Infekt des

Respirationstraktes, wahrscheinlich viraler Natur, als auslösendes Agens dieser Autoaggression und empfahl deshalb eine immunsuppressive Therapie. Mit fluoreszierenden Antikörpern ist es gelungen, ein menschliches Immun-Gammaglobulin in der Basalmembran der Glomerulaschlingen ohne entsprechende Fixation in den Lungen aufzudecken (121).

D u n c a n (36) konnte bei 3 Patienten durch intensive Fluoreszenz ein 7-S Gammaglobulin in der Basalmembran der Glomerulakapillaren bestätigen. Damit schien die Pathogenese der Glomerulonephritis als Autoimmunprozess gesichert."

Elektronenoptisch sah D u n c a n (36) zusätzlich feine Virusaggregate als zytoplasmatische Partikel in den Epithelialzellen. Von R o h r (112) konnte auf Grund erneuter Untersuchungen dieser Befund nicht bestätigt werden. Der schlüssige Beweis für eine Virusätiologie des GPS kann somit nicht geführt werden. Auch wurde von ihm und seinen Mitarbeitern eine früher angenommene Streptokokkeninfektion als Ursache des GPS abgelehnt.

6. Differentialdiagnose

Es ist zu berücksichtigen, daß ähnliche klinische Symptome auch bei idiopathischer Lungenhaemosiderose, Periarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, Purpura Schönlein-Henoch und Lupus erythematodes auftreten können. Weiterhin müssen Lungenbefunde mit Haemoptoe bei Linksherzinsuffizienz mit Rückstau in den kleinen Kreislauf sowie eine urämische Pneumonie berücksichtigt werden. Auch die rheumatische Pneumonie kann Ähnlichkeit mit den Lungenbefunden beim CPS haben. Bei den beiden letztgenannten Erkrankungen fehlt eine nennenswerte Haemosiderose.

IV. Diskussion

Für das Krankheitssyndrom rezidivierende Lungenblutung, Lungenhaemosiderose und Glomerulonephritis hatten Stanton und Tange (131) 1958 die Bezeichnung GOODPASTURE-SYNDROM nach dem Erstbeschreiber Goodpasture (48) eingeführt. Die Wahl der Bezeichnung stieß auf Kritik. Wegen der unterschiedlichen Meinung über die Ätiologie, Pathogenese und die nosologische Einordnung erschienen Publikationen mit den verschiedensten Titeln: "Lungenblutung mit glomeru-

läurer Nierenerkrankung, Lungenpurpura, haemorrhagische Pneumopathie, haemorrhagische interstitielle Pneumonie, fulminante idiopathische Haemosiderose, immunoallergische Lungenblutung.

Soergel und Sommers (128), Tennant und Mitarbeiter (7), Nemnitz und Lachstein (64) halten das GPS für ein selbständiges Krankheitsbild. Die Lehrzahl der Autoren sieht im GPS eine besondere Verlaufsform der idiopathischen Lungenhaemosiderose (IL) mit Nierenbeteiligung (82, 83, 112, 113, 114, 115, 125, 132, 135, 147). Steiner (133) hält es sogar für gerechtfertigt, das GPS als Diagnose zu streichen, da sich in pathogenetischer und morphologischer Hinsicht keine Unterschiede zur IL finden. Alle in der Literatur mitgeteilten pathologisch-anatomischen Lungenbefunde kommen sowohl beim GPS als auch bei der IL vor(56, 71, 77, 114, 125, 147), wobei der Schweregrad der Veränderungen von der Dauer des Krankheitsverlaufes abhängig ist.

Von den Autoren (7, 64, 128), die das GPS für ein selbständiges Krankheitsbild halten, wurden als wesentliche Unterschiede zur IL geltend gemacht:

1. Altersverteilung bei der IL mit Gipfel im 1. und 2., beim GPS im 2. und 3. Lebensjahrzehnt.

2. Gleiche Geschlechtsverteilung bei der IL (1:1) gegenüber der Androtropie beim GPS (3,15:1).
3. Längere Verlaufsdauer der IL.
4. stärker ausgeprägte Veränderungen des Lungengerüsts mit Rarefizierung der elastischen Fasern bei der IL.

Auf Grund der Publikationen von D o e r i n g (34), C i e r s k e r y (40) und S t e i n e r (133) wird jedoch ein etwas anderes Bild der IL vermittelt. Alle drei Autoren berichten von akuten Verlaufsformen bei der IL. Außerdem beobachtete D o e r i n g (34) in ca. 8% der Fälle von IL gleichzeitig eine Glomerulonephritis. Wesentlich ist auch, daß er bei 104 Fällen von IL 27 Erwachsenen fand, so daß er 1960 eine Revision früherer Vorstellungen über die Altersverteilung bei der IL forderte. Unter diesen Erwachsenen waren Männer dreimal häufiger vertreten (auffällige Androtropie mit Altersverschiebung). Gleiche pathologische Lungenbefunde wurden auch in Kombination mit Morbus Schönlein-Henoch (37, 56, 71, 77, 88, 122, 147) und in Kombination mit generalisierten entzündlichen Gefäßprozessen, meist im Sinne einer Panarteriitis nodosa, mitgeteilt (13, 29, 56, 70, 81, 94, 98, 108, 127). S t e i n e r (133) schlägt deshalb für alle diese Fälle den Begriff

"Immunoallergisches Lungenbluten" vor. Nach Meinung der meisten Autoren sollte jedoch der Begriff GPS für die Kombination Lungenblutungen und Glomerulonephritis beibehalten werden. Ein selbständiges Krankheitsbild stelle es jedoch nicht dar. Es sei eine Variante hyperergisch- bzw. autoantikörperbedingter Lungenblutungen, wobei offenbar Übergänge zum Locus Schönlein-Henoch und zur Panarteriitis nodosa vorkommen können.

In pathogenetischer Hinsicht wurde sowohl für die IL (34, 133) als auch für das GPS ein autoimmunologischer Prozess diskutiert. Hierfür sprechen in erster Linie fluoreszenzoptische Untersuchungen mit Nachweis eines Gammaglobulins an der Basalmembran der Glomerulakapillaren (36) sowie indirekt der gute Therapieerfolg durch Immunsuppressiva. Der Nachweis von Gammaglobulin in der Basalmembran der Lunge ist bis jetzt nicht gelungen. Fortschritte sind hier von verbesserten immunologischen Untersuchungen zu erwarten. Weiterhin unklar bleibt die Ätiologie von Autoimmunerkrankungen.

Für das GPS charakteristisch ist eine erhöhte Kapil-

larpermeabilität für Eiweiß und Erythrozyten sowohl in der Lunge als auch in der Niere. In beiden Organen zeigt sich als Ausdruck eines entzündlichen Prozesses eine Kapillaritis. Bei den morphologischen Kapillarveränderungen sieht man abhängig vom Krankheitsverlauf eine unterschiedliche Intensität der Ausprägung der pathologischen Befunde. Sie reichen von einer einfachen Wandverbreiterung bis zur fibrinoiden Nekrose. In Lunge und Niere scheinen die pathologischen Veränderungen meist in Schüben mit unterschiedlich langen symptomarmen oder freien Intervallen abzulaufen. Die Lungenveränderungen gehen meist denen der Niere voraus, obwohl auch gegenteilige Verlaufsformen beschrieben werden (29, 64, 82, 113).

Infolge des schubweisen Ablaufes der Erkrankung sieht man jeweils einen unterschiedlich ausgeprägten Organbefund. Bei im Vordergrund stehender Nierenbeteiligung zeigt der pathologisch-anatomische Befund schwere entzündlich Veränderungen, oft mit frischem nekrotischen Schub (36, 41, 82, 83, 118, 125). Steht die Lungensymptomatik mit rezidivierenden Blutungen im Vordergrund, so sind die Nierenbefunde meist geringer ausgeprägt und entsprechen dem Bild einer herdförmigen Glomerulonephritis (7, 112, 125, 147).

Ebenso findet man unterschiedliche Lungenbefunde in Abhängigkeit vom Verlauf. Im frischen Schub wurde als Ausdruck der Kapillaritis ein herdförmiges Lungenoedem und sogar Ausbildung von hyalinen Membranen beobachtet (29, 36, 41, 64, 77, 128, 147).

Regelmäßig kommt es als Folge der rezidivierenden Blutungen zur interstitiellen Haemosiderose. Erst bei längerem Krankheitsverlauf sieht man einen patho-histologischen Befund mit Verbreiterung und Aufsplitterung der Basalmembran. Die Veränderungen im Lungengerüst sind ausgesprochen herdförmig.

In Abhängigkeit von Dauer und Schweregrad der Blutung kommt es zur Aufsplitterung, Frakturierung und Verklumpung der elastischen Fasern mit anschließender Rarefizierung (56, 71, 77, 114, 125, 147).

Etwa nach einem Jahr findet man in den elastischen Fasern auch Eisen- und Calciuminkrustationen (71, 125, 147).

Auf Grund der gleichen pathologisch-anatomischen Lungenbefunde kann man abschließend sagen, daß die rezidivierenden Lungenblutungen bei der IL, dem GPS, beim Morbus Schönlein-Henoch und der Panarteriitis nodosa vier Manifestationen des gleichen Grundprozesses im Bereich der Alveolenwand sind.

Das GOODPASTURE - SYNDROM stellt also, wenn auch klinisch wohl umrissen, kein selbständiges Krankheitsbild dar. Es bestehen sowohl klinische wie pathologisch-anatomische und ätiologisch-pathogenetische Beziehungen zu den oben erwähnten Krankheitsbildern. Es erscheint somit als eine Spielform immunoallergischen Lungenblutens, die durch ihre ernste Prognose und das Zusammentreffen mit Glomerulonephritis charakterisiert ist.

Diese Merkmale sind so bezeichnend, daß unter klinischem Aspekt die Beibehaltung der Bezeichnung "GOODPASTURE - SYNDROM" sinnvoll erscheint.

V. Zusammenfassung

Als "GPS" bezeichnet man heute überwiegend die Kombination rezidivierender Lungenblutungen, Lungen-Haemosiderose und Glomerulonephritis,

1919 wurde dieses Krankheitsbild erstmals von Goodpasture (48) beschrieben.

1958 führten Stanton und Tange (131) die Bezeichnung ein. In letzter Zeit erschienen zahlreiche Publikationen über dieses Krankheitssyndrom.

Anhand des Falles einer eigenen Beobachtung sowie 111 Fallbeschreibungen aus der Weltliteratur wurde eine Charakteristik des GPS in Bezug auf Alters-

disposition, Geschlechtsverteilung, Symptomatik, Krankheitsverlauf und pathologisch-anatomische Befunde aufgestellt und über den Stand der Diskussion zur Frage der Ätiologie und Pathogenese berichtet.

Die maximale Morbidität liegt im jugendlichen Erwachsenenalter zwischen 16 und 30 Jahren, Schwankungsbreite zwischen 9 und 78 Jahren. Bei den Erkrankten überwiegt eindeutig das männliche Geschlecht (3,15:1).

Der Altersgipfel der Erkrankung ist bei beiden Geschlechtern gleich. Er liegt zwischen 16 und 30 Jahren mit 72% der Fälle beim männlichen und mit 70% beim weiblichen Geschlecht. Beim GPS handelt es sich meist um eine Erkrankung mit pulmonalem Beginn. Als erstes Symptom wird mit 62,5% am häufigsten Eluthusten angegeben. Weitere Symptome sind Husten, Dyspnoe, Fieber und allgemeines Schwächegefühl. Bei 12,5% war ein katarrhalischer Infekt vorausgegangen. Bei 5,4% war zuerst eine Haematurie beobachtet worden. Wechselnde Lungeninfiltrate, rezidivierende Haemoptysen und eine hypochrome Anaemie charakterisieren weiterhin das GPS. Die renale Symptomatik stellt sich meist nach Ab-

lauf von Wochen bis Monaten ein (Erythrozyturie, Leucozyturie, Proteinurie, Zylindrurie, Azotaemie).

Die mittlere Krankheitsdauer beträgt nach den von meiner Literaturübersicht erfaßten Fällen 6,9 Monate. Der Ausgang ist fast ausschließlich letal. Bei den Todesursachen liegt die Uraemie mit 52% an der Spitze, gefolgt von Lungenbluten mit 21,8%.

Die Behandlung beschränkt sich meist auf symptomatische Maßnahmen. Der Versuch der kausalen Therapie mit Kortikosteroiden wird unterschiedlich beurteilt, bei frühzeitigem Beginn beobachtete man eine längere Überlebenszeit (7, 133). Günstige Therapieergebnisse wurden auch nach Anwendung von Immunsuppressiva erzielt (7, 121, 133).

In Bezug auf die Pathogenese der Erkrankung ist man heute weitgehend einheitlicher Auffassung. Es handelt sich bei den Lungen- und Nierenveränderungen um eine Kapillaritis mit erhöhter Permeabilität, charakterisiert durch Plasma- und Erythrozytendiapedese. Als Ursache wird ein allergisches Geschehen bzw. eine Autoimmunerkrankung angenommen.

Bei den pathologischen Befunden sieht man als Nieren-erkrankung eine vorwiegend intrakapilläre Glomerulo-

nephritis, bei den Lungenerkrankungen massive Haemorrhagien und ausgeprägte Haemosiderose, Verbreiterung der Basalmembran, Verdickung und Aufsplitterung der elastischen Fasern des Lungengerüstes.

Auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen konnte man feststellen, daß sich der Lungenbefund beim GPS nicht grundsätzlich von dem bei der idiopathischen Lungenhaemosiderose unterscheidet. Auch können diese Veränderungen beim Morbus Schönlein-Henoch sowie in Kombination mit Panarteriitis nodosa auftreten.

Pathologisch-anatomisch läßt sich das GPS nicht von diesen Krankheitsbildern trennen. Die Unterschiede im klinischen Bereich rechtfertigen jedoch, die Bezeichnung GOODPASTURE - SYNDROM beizubehalten.

VI. Literaturverzeichnis

1. Masumpcao, A. G. et al.:
Med. Journ. of Austr. 1 (1967) 1026
2. Azer, . . A., D. W. Clatanoff:
Arch. Int. Med. 114 (1964) 453
3. Landman, P. L., Rosenberg, S., H. Gordon:
Lancet 2 (1965) 40
4. Larnard, P. J., I. Jacobson:
Centr. Afr. J. Med. 11 (1965) 125
5. Iattesti, J.:
Poumon (1964) 431 - 37
6. Leirne, . .:
Ann. of Int. Med. 69 (1968) 1207 - 12
7. Ienoit, L., D. Rulon, C. Theil, P. Doolan, R. Watten:
Am. J. of Med. 37 (1964) 424 - 43
8. Floor, M., T. Wayne, C. Strong:
Ann. of Int. Med. 63 (1965) 752
9. Boardman, A. G.:
Minn. Med. 50 (1967) 1639
10. Gitting, R. J., A. M. Frown, M. F. Divertie:
Amer. J. clin. Path. 42 (1964) 387
11. Boutin, C. et al.:
Marseille medicale 103 (1966) 870
12. Procard, M., G. Gallonedec, A. Grand:
Bull. sem. Soc. Med. Hop. Paris 115 (1964) 365 - 79

13. Bruwer, A. J., R. L. Kennedy, J. E. Edwards:
Amer. J. Roentgenol. 76 (1956) 98
14. Burger, D. H., A. J. F. A. Kerst, I. S. Levij:
Nederl. T. Geneesk 108 (1964) 1945
15. Burilkov, E. T. et al.:
Beiträge zur Silikoseforschung 93 (1967) 1 - 14
16. Burnet, F. M.:
Lancet 1 (1965) 1147
17. Cacopardo, C. E., V. R. Miatello, A. de Paula:
Prensa Med. Argent. 53 (1966) 1122
18. Canfield, C. J., T. E. Davis, R. W. Herman:
New Engl. J. Med. 268 (1963) 230
19. Case records, Case 9:
New Engl. J. Med. 270 (1964) 414 - 21
20. Caulet, T., Y. Farre, G. Lesneur, J. Diebold,
A. Lavrillier: Arch. Anat. path. 12 (1964) 188
21. Cermak, P., V. Chaloupka:
Z. Aerztl. Fortbild. (Jena) 59 (1965) 1257
22. Chikanitsu, H.:
Folia endocr. Jap. 16 (1940) 85
23. Choremis, C. F. et coll.:
Lancet 2 (1965) 499
24. Clements, S. D.:
Med. Ass. Georgia 55 (1966) 473
25. Cleveland, R. J. et al.:
Surg. Gynec. Obstet. 119 (1964) 991

26. Cruickshank, J. G., R. A. Parker:
Thorax 16 (1961) 22
27. Davidson, I. B., R. E. Cutler, I. I. Schuldberg:
Arch. intern. Med. 117 (1966) 652
28. De Ferrero, E. P. et al.:
Med. Ann. Distr. Columbia 37 (1968) 100
29. De Gwin, R. J., M. Oda, R. W. Evans:
Arch. intern. Med. 111 (1963) 16
30. De Oliveira, A.:
Prensa Medica Argentina 53 (1966) 785 - 91
31. De Velasco, L., J. Llombart:
Med. esp. 53 (1965) 251
32. Ditto, J. R., A. J. Ognibene:
Arch. intern. Med. 114 (1964) 490
33. Divertie, J. P.:
Med. Clin. N. Amer. 48 (1964) 1015
34. Doering, P.:
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. . F. 14 (1960) 482
35. Donelly, J.:
Postgrad. Med. 38 (1965) 683
36. Duncan, J. A., H. L. Drumond, A. T. Michael, R. L. Vernier:
Ann. intern. Med. 62 (1965) 920 - 37
37. Dvorak, K.:
Zschr. Inn. Med. 14 (1959) 2
38. Eisen, H. N., E. Sherman, D. Pressman:
J. Immunol. 65 (1950) 543

39. Elder, J., G. Kirk, W. Smith:
Brit. Med. J. IIb (1965) 1152 - 59
40. Fadell, E. J., A. E. Overstreet:
Sth. med. J. 58 (1965) 1362
41. Favre, H., M. Hoerni:
Schweiz. Med. Wschr. 95 (1965) 649
42. Freeman, R. M., R. M. Vertel, R. E. Easterling:
Arch. intern. Med. 117 (1966) 643 - 52
43. Freycan, F., M. Th. Freycan:
Pediatrie 19 (1964) 1020
44. Gest, J., J. Zapata, M. Trujillo:
Rev. Clin. Esp. 96 (1965) 230
45. Ghose, R. R.:
Erit. M. J. 1 (1962) 262
46. Giersberg, O., C. Thomas:
Dtsch. Arch. klin. Med. 208 (1962/63) 541 - 52
47. Glay, A., G. Rona:
Radiology 83 (1964) 314
48. Goodpasture, E. W.:
Amer. J. Med. Sci. 158 (1919) 863 - 70
49. Guedon, J.:
Presse med. 72 (1964) 508
50. Guisan, M., J. Bircher, H. Kistler:
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1442 - 46
51. Haraszti, A.:
Orvosi Hetilap 108 (1967) 638

52. Harris, Th. R., Ch. B. McCall:
Sth. med. J. 58 (1965) 1359
53. Hausberger, E. A. et al.:
Virg. Med. Monthly 95 (1968) 83
54. Heinrich, F.:
Med. Klinik 61 (1966) 718
55. Heinze, V., R. Kluthe, P. Dietler, U. Gessler:
Med. Klinik 61 (1966) 425
56. Heptinstall, R. H., M. V. Salmon:
J. Clin. Path. 12 (1959) 272
57. Hilt, G.:
Medizinische Welt 21 (1968) 1337 - 41
58. Holman, R., M. Hutt, R. Brittain, W. Hammond:
JAMA 196 (1966) 31 - 32
59. Hüsselmann, H., H. Koeffler, U. Seysen:
Blut 12 (1965) 32
60. Jensen, J. U.:
Ugeskrift Læger 129 (1967) 49 - 53
61. Jordan, M.:
N. Carolina Med. J. 25 (1964) 386
62. Jung, R. C., M. Toyama, O. J. Balchum:
Calif. Med. 104 (1966) 470
63. Kaplan, L., F. Gou:
S. Afr. Med. J. 39 (1965) 194
64. Kemnitz, P., L. Lachhein:
MMW 108 (1966) 2348

65. Kinoshita, J., I. Ogino, M. Ichniose, T. Urano:
J. Jap. Soc. Intern. Med. 52 (1964) 1370
66. Koffler, L.:
Am. J. of Path. 54 (1969) 293 - 305
67. Kroe, D. J. et al.:
Southern Med. J. 61 (1968) 183
68. Lachein, L.:
Z. Ges. Inn. Med. 21 (1966) 205
69. Larcan, A., C. Huriet, J. N. Bertean :
Ann. Med. Nancy 4 (1965) 102
70. Leff, I. L., C. Fazekas:
Ann. intern. Med. 56 (1962) 296
71. Leschke, W.:
Beitr. path. Anat. 117 (1957) 315 - 30
72. Levijs, J. S.:
Nederl. T. Geneesk 108 (1964) 1945
73. Lie, C.:
Med. J. of Austr. 56 (1969) 733 - 35
74. Lopez-Garcia, E., J. Ramiroz Guedes, H. Oliva
Aldamiz: Rev. Clin. Esp. 94 (1964) 279
75. Loftus, L. R., P. A. Rooney, C. M. Webster:
Report of Case. Dis. Chest 45 (1964) 93
76. Maccioni, G.:
Rev. Chile Pediatr. 36 (1965) 216
77. Machnik, G., E. Günther:
Z. ges. inn. Med. 19 (1964) 778

78. Maddock, R. K., L. E. Stevens, A. Reemtsa,
H. A. Bloomer: Ann. of Int. Med. 67 (1967) 1258
79. Mark, J., T. Kerenyi, L. Danko:
Zbl. Path. 105 (1964) 514
80. Markowitz, A. S., A. A. Baltifora, F. Schwartz,
C. Aseron: Clin. Esp. Immun. 3 (1968) 585 - 91
81. McCall, C., T. Harris, L. Hatch:
Amer. Review of Resp. Dis. 91 (1965) 424 - 33
82. McCaughey, W. T. F., E. J. Thomas:
Amer. J. clin. Med. 38 (1962) 577
83. McGregor, C. S., R. S. Johnson, K. A. D. Turk:
Thorax 15 (1960) 198
84. McMillan, J. B.:
Ohio Med. J. 62 (1966) 684
85. Megyeri, L. E., F. Soltesz:
Morph. es Ir. Orv. Szemle 4 (1964) 1
86. Mellors, R. C., P. Siegel, P. Pressman:
Lab. Invest. 4 (1955) 69
87. Michael, A. V., R. L. Vernier, K. W. Drumond,
J. I. Levitt, R. C. Herdman, A. J. Fish, R. A.
Good: New. Eng. J. Med. 276 (1967) 817
88. Lorin, E., J. Craveleau, A. Leclerc, J. Lescure:
Presse med. 73 (1965) 169
89. Müller, J., A. Melzerova:
Z. inn. Med. 19 (1964) 540
90. Munro, J. F., A. M. Geddes, W. L. Lamb et al.:
Brit. Med. J. 4 (1967) 95

91. Murnallran, D. J., A. G. A. Hefterman, R. P.
Towers: J. of Irish Med. Ass. 59 (1966) 83
92. Murphy, C. et al.:
Prensa Led. Argent. 53 (1966) 1244
93. Muzzi, R. S., G. Thelli, F. Jakobellis:
Ras.: Fisiop. clin. ter. 37 (1965) 3
94. O'Connell, E. J., J. C. Dower, E. C. Burke, A. L.
Brown jr., W. T. E. McCaughey:
Amer. J. Dis. Child. 108 (1964) 302
95. Otto, H., H. Eraining:
Praxis der Pneumonologie 20 (1966) 593
96. Overholt, E. L.:
Dis. Chest 48 (1965) 68
97. Paolantonio, C.:
Poliklinico 74 (1967) 360 - 69
98. Parkin, T. W., J. W. Rusted, H. P. Purchell,
J. R. Edwards: Amer. J. Med. 18 (1955) 220
99. Pasternack, A., L. Lindner, B. Kuhlback:
Acta Medica Scandinavica 177 (1965) 601 - 05
100. Pena, J. C., H. C. Alonso:
Rev. Invest. Clin. 17 (1965) 35
101. Persoff, D.:
Lancet 1 (1965) 347 u. 1147
102. Peters, J. H., P. Freedman:
New. Engl. J. Med. 261 (1961) 1166, 1225, 1275

103. Pfeffer, S. H., G. Desforges, E. A. Gaensler:
Med. Thorac. 22 (1965) 470
104. Pinals, R. S., W. H. Clark:
New, Engl. J. Med. 270 (1964) 414
105. Porrath, S.:
Dis. Chest 50 (1966) 95
106. Porter, R. J.:
Proc. Roy. Soc. Med. 57 (1964) 590 - 92
107. Portwich, F., A. Encke:
Dtsch. Arch. klin. Med. 210 (1965) 48
108. Powell, A. H., P. H. Fettez:
Canad. med. Ass. J. 90 (1964) 5 - 9
109. Reaves, L.:
Amer. J. of Med. 39 (1965) 865 - 70
110. Reece, F.:
Minerv. Med. 49 (1966) 485
111. Riegel, N., M. Dennis:
Amer. Rev. Resp. Dis. 96 (1967) 96
112. Rohr, H. P., H. U. Zollinger, P. Müller,
M. Schmid: Klin. Wschr. 44 (1966) 952 - 54
113. Roschlau, G., M. Müller, W.-D. Kahleiss,
K. Eisengarten:
Das Deutsche Gesundheitswesen 23 (1968) 961 - 68
114. Roschlau, G., M. Müller, C. Kemmer:
Frankfurter Z. Path. 77 (1967) 328

115. Rusby, N. L., C. Wilson:
Am. Rev. Med. 16 (1965) 301
116. Saltzman, P. W., M. West, E. Chomet:
Ann. Int. Med. 56 (1962) 409
117. Sarkar, T. K.:
Dis. Chest 48 (1965) 211
118. Sarre, H., H. Sieberth, H. Noltenius:
Dtsch. Med. Wschr. 89b (1964) 2405 - 09
119. Sarre, H.:
Internist(Berlin) 6 (1965) 129
120. Sarre, H.:
German Med. Monthly 10 (1965) 280
121. Scheer, R., M. Grossman:
Ann. of Int. Med. 60 (1964) 1009 - 21
122. Schmidt, H. W.:
Med. Clin. N. Amer. 48 (1964) 1011
123. Schwartz, R., W. Damashek:
Tr. A. Am. Physicians 73 (1960) 113
124. Shires, H.:
Arch. of Surg. Chicago 97 (1968) 699 - 703
125. Siegenthaler, R.:
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1323
126. Sirak, H. D., I. A. Sartemi, Y. T. Kim:
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52 (1966) 54
127. Skelly, R. J.:
J. Irish M. A. 48 (1961) 137

128. Soergel, K. H., S. C. Sommers:
Amer. J. Med. 32 (1962) 499
129. Stadelmann, O.:
Zbl. Path. 108 (1966) 382
130. Stadelmann, O.:
Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen
108 (1966) 457 - 64
131. Stanton, L. C., J. D. Tange:
Australasian Ann. Med. 7 (1958) 132
132. Steiger, R. P.:
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 312
133. Steiner, B.:
Acta paediat. Acad. Sci. Hung. 7 (1966) 157
134. Stoker, D.J.:
Lancet 1 (1964) 112 - 13
135. Strunge, P.:
Ugeskrift for Laeger 129 (1967) 258 - 60
136. Sturgill, B., T. Westervelt:
JMA 194 (1965) 914 - 16
137. Swierenga, J.:
J. fr. Med. Chir. thor. 18 (1964)
138. Takala, J. T., C. Räsänen, O. Heikkilä, T. Sten-
bäck: Duodecim 82 (1966) 941 - 48
139. Tamanoi, J., Y. Nagi, R. Hiramoto:
Proc. Soc. exp. Biol.(N. Y.) 106 (1961) 1275
140. Tucker, H.:
Proc. of the Staff Meeting of Mayo Clin.
43 (1968) 449 - 63

141. Varpela, E., S. Tavonen, P. Pantzer:
Duodecim 82 (1966) 165
142. Walker, J., A. M. Joekes:
Lancet 2 (1963) 1199
143. Weiss, E. B. et al.:
Amer. Rev. Resp. Dis. 97 (1968) 444 - 50
144. Wilde, W.:
Amer. Rev. of Resp. Dis. 94 (1966) 773
145. Winkelmann, M.:
Z. tuberc. 123 (1965) 310
146. Wolf, E. G.:
Int. Praxis 5 (1965) 201
147. Zollinger, H. U., R. Hegglin:
Schweiz. Med. Wschr. 88 (1958) 439

Für die freundliche Überlassung des
Themas meiner Dissertation und die
jederzeit wertvolle Unterstützung
und Beratung bei der Durchführung
meiner Arbeit möchte ich Herrn
Oberarzt Dr. med. H. Strauch
vielmals danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. L. Dem-
ling für die Einsichtnahme in die Kranken-
geschichte und Herrn Prof. Dr. E. Müller
für die Überlassung des pathologisch-histo-
logischen Befundes.

Lebenslauf

Am 3. 10. 1939 wurde ich, Miklós Faragó, als Sohn des Oberregierungsrates Dr. Elemér Faragó und seiner Ehefrau Márta, geb. Baudiss, in Miskolc / Ungarn geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte die Volksschule in Wernberg / Opf. Meine Oberschulbildung erhielt ich an den Humanistischen Gymnasien in Weiden (1950 - 1956) und in Amberg (1956 - 1960). Nach dem Abitur studierte ich an den Universitäten Würzburg, Saarbrücken, Hamburg, Wien, Innsbruck und Erlangen. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 28. 2. 1967 mit der Durchschnittsnote "gut".

Anschließend war ich als Medizinalassistent am Waldkrankenhaus Erlangen und an den Städtischen Kliniken Nürnberg tätig. Meine Approbation erhielt ich am 15. 7. 1969. Als Assistenzarzt arbeitete ich an den inneren Abteilungen der Städtischen Kliniken Nürnberg, des Kreiskrankenhauses Eschenbach / Opf. und an der Stoffwechselklinik der Landesversicherungsanstalt Württemberg in Bad Mergentheim.

Seit dem 1. 4. 1972 bin ich an der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Kelheim tätig.

Miklós Faragó



Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5